

HEMOCE - 07

H-7

SUELY BELFORT PRATA DE MOURA

PROFILAXIA DA DOENÇA HEMOLÍTICA
DO RECÉM - NASCIDO (DHRN) PELA
ISOIMUNIZAÇÃO Rho(D). USO DE PLAS
MA HIPERIMUNE.

Resultados iniciais



Trabalho apresentado como
requisito final ao curso de
Especialização em Hemato-
logia e Hemoterapia.

Convênio UFC-MEC-BID III

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ.

Fortaleza - Ceará

1986

SUELY BELFORT PRATA DE MOURA

PROFILAXIA DA DOENÇA HEMOLÍTICA
DO RECÉM - NASCIDO (DHRN) PELA
ISOIMUNIZAÇÃO Rho(D). USO DE PLAS
MA HIPERIMUNE.

Resultados iniciais.

Trabalho apresentado como
requisito final ao curso de
Especialização em Hemato-
logia e Hemoterapia.

Convênio UFC-MEC-BID III



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Fortaleza - Ceará

1986

À chefe e amiga

Marfisa Neves Fujita

Pela abnegada dedicação à hemoterapia e pelo magnífico espírito cooperativista, devo a você, Dra. Marfisa, todo o êxito que esse trabalho possa ter.

Este trabalho representa o esforço de uma equipe que assumiu, comigo, o compromisso de torná-lo realidade. o meu mais sincero reconhecimento:

A todos os doadores de plasma hiperimune, pela inestimável contribuição, pois, sem eles, o programa não existiria.

Ao diretor do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), Dr. Luis Carlos Fontenelle, que viabilizou a minha participação no curso.

Aos professores titulares do curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia, Dr. Murilo Martins e Dra. Helena Pitombeira, pela ampliação dos meus conhecimentos e pelo incentivo ao trabalho científico.

Ao chefe da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Dr. Francisco das Chagas Oliveira, pelo total apoio ao programa, oferecendo todas as condições adequadas para a implantação e execução do mesmo.

A enfermeira Fernanda Brito de Castro, responsável pelo setor de coleta do HEMOCE, por realizar a plasmaférese de nossos doadores.

As funcionárias do Banco de Sangue da MEAC, Ana Célia Gomes da Silva, Elvira Botelho de Oliveira, Maria Celeste Santos Valle e Maria Eneida Lopes Dias, pela eficiência e empenho na coleta das amostras das puérperas a serem estudadas e acompanhadas.

Aos colegas de trabalho nos setores de Imuno-Hematologia, Sorologia e Fracionamento, pela presteza de seus serviços, que, direta ou indiretamente, estavam relacionados com o programa.

Ao acadêmico de medicina, Antonio Fabiano Ferreira Filho, pelo auxílio na revisão da bibliografia.



I N D I C E

- I - INTRODUÇÃO
- II - MATERIAL E MÉTODO
- III - RESULTADO
- IV - DISCUSSÃO
- V - CONCLUSÃO
- VI - SUMMARY
- VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

PROFILAXIA DA DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO (DHRN)
PELA ISOIMUNIZAÇÃO Rh₀(D). USO DE PLASMA HIPERIMUNE.

- Resultados iniciais -

Suely Belfort Prata de Moura*

Devido às dificuldades de aquisição da imunoglobulina G anti-D padrão (IgG-anti-D) utilizada, mundialmente, na profilaxia da doença hemolítica do recém-nascido (DHRN), grande parte das puérperas, Rh negativo atendidas na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), corre o risco de isoimunização Rh, por não receberem essa prevenção.

Para tentar solucionar a situação, um tratamento profilático foi iniciado, fazendo-se o uso de plasma hiperimune com altos títulos de anti-D, provenientes de pessoas sensibilizadas, através da plasmafêrese. Foram aplicadas 24 doses, em 17 puérperas Rh negativo, D^u negativo, não sensibilizadas, que tiveram filhos Rh positivo ou aborto, sem nenhuma reação adversa aparente.

Para a avaliação da eficácia da dose do plasma injetado, foi feito o teste de Coombs indireto (TCI) no soro materno, 48h após a aplicação de cada dose. Das pacientes tratadas, 12 obtiveram positividade no teste, 2 ausentaram-se da maternidade, antes da conclusão dos exames, e 3 tiveram o TCI negativo.

Apesar de ser um resultado parcial, esperamos ter alcançado a proteção da isoimunização Rh em 15 puérperas (88,2%), contando com a associação da incompatibilidade ABO em 2 casos.

* Farmacêutica - Bioquímica do setor de imuno-hematologia do HEMOCE e aluna do curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia.



I - INTRODUÇÃO

A doença hemolítica do recém-nascido (DHNR), conhecida como eritroblastose fetal, termo introduzido por Rautman em 1912, hoje em desuso, foi caracterizada inicialmente através de observações clínicas. Sua história começou a ser traçada por volta do ano 400 A.C. quando Hipócrates descreveu uma enfermidade que se supõe ser a Hydrops fetalis.

A patogenia dessa doença, todavia, só foi compreendida com os trabalhos de Levine e Stetson, em 1939 (29), que sugeriram existir um "fator", presente no feto e ausente na mãe, que seria capaz de provocar uma sensibilização materna. Em 1940, novo avanço se observou nesse campo, com a descoberta do fator Rh, por Landsteiner e Wiener (28).

Hoje é sabido que a DHNR pode surgir em consequência da presença de anticorpos imunes do sistema ABO, Rh e de outros sistemas como: Kell, Duffy, etc, na circulação materna (20). A doença hemolítica, devido à incompatibilidade ABO, é a que se observa com mais frequência (57%), porém a DHNR, devido à incompatibilidade do sistema Rh, é clinicamente mais significativa. As demais são de ocorrência rara (2%) (45). No presente trabalho nós nos deteremos somente na prevenção da DHNR devido à incompatibilidade do sistema Rh, especificamente ao antígeno Rh₀(D).

As mulheres Rh negativo, D^u negativo, tornam-se imunizadas como resultado da passagem de hemácias fetais Rh positivo, através da placenta para sua circulação (36-39-40-43). Esse fenômeno foi demonstrado, à primeira vez, por Chown, em 1954, usando o teste da aglutinação diferencial. Posteriormente Kleihauer e Betke (27), empregando uma técnica especial - da eluição ácida - foram capazes de detectar quantidades mínimas de hemácias fetais circulantes no sangue materno. Essas hemácias irão atuar como antígenos, estimulando o sistema imune a produzir anticorpos anti-Rh₀(D) - resposta imune primária - que geralmente são detectados pelo teste de Coombs indireto (TCI) a partir da 6^a semana após o parto (9-23).

Ocorrendo uma gestação em mãe Rh negativo sensibilizada, com feto Rh positivo, é inevitável a doença hemolítica no conceito (37). Os anticorpos residuais IgG-anti-D maternos atravessam a

barreira placentária, fixando-se aos sítios antigênicos (D), específicos das hemácias fetais, conduzindo à hemólise e, posteriormente, à anemia, que pode ser de maior ou menor gravidade (36).

Até 1946, a mortalidade perinatal, devida a essa patologia, era cerca de 45%. Diamond, em 1946, realizou a primeira exsangüíneo-transfusão em recém-nascidos, reduzindo a mortalidade em torno de 25% (2-36). A dosagem de bilirubina, no líquido amniótico (31), e a transfusão intra-uterina (30-33-36), combinadas com outros exames, baixaram essa mortalidade para 4-6%, no presente momento (2-13).

No passado, muitas tentativas, que não lograram êxito, foram feitas visando prevenir a doença. No início da década de 60, as diretrizes de uma prevenção efetiva começaram a aparecer, com os trabalhos simultâneos e independentes de Freda e cols (17), nos EUA, e de Finn e cols (16), na Inglaterra, que procuraram suprimir a aloimunização Rh, através de uma imunização passiva da mãe Rh negativo, no pós-parto imediato (18-19-37).

Baseados nos resultados satisfatórios obtidos nos grupos tratados com plasma hiperimune (10-12-17), ou preparações de imunoglobulina G anti-D (16-22-37), constataram o valor dessa profilaxia em pacientes obstétricas. Nenhuma dessas pacientes mostraram sensibilização após 6 meses.

Desde 1968, mundialmente a profilaxia da DHRN é feita usando-se a imunoglobulina G na forma padrão (6), sendo que maioria das preparações industrializadas contém entre 250 - 300µg de anti-D, capaz de proteger 98% das mães Rh negativo não sensibilizadas, com fetos Rh positivo, quando administradas 72h após o parto ou aborto (6-17-18-19).

Recentemente são conhecidas outras tentativas de profilaxia para doença hemolítica perinatal, tais como: o estudo do sistema HLA (15) e da administração oral de antígenos eritrocitários (21-35), ainda em estudo.

De acordo com a estimativa européia (1), 95% das mães, em risco, recebem a imunoglobulina G anti-D padrão. No Brasil, apesar dos esforços por parte dos órgãos de saúde, esse tipo de tratamento profilático ainda não atingiu o desejado, principalmente, por razões sócio-econômicas.

Entre nós o problema atinge proporções alarmantes, considerando que a grande maioria das mães Rh negativo, em risco de

aloimunização, não são tratadas. Sentindo a problemática e a gravidade da situação, iniciamos um programa de prevenção na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), utilizando plasma hiperimune com altos títulos de anti-D, obtidos de homens e mulheres Rh negativo sensibilizados através da plasmafêrese.

Estão apresentados, aqui, os resultados iniciais, obtidos com esse procedimento profilático.

II - MATERIAL E MÉTODOS

Os plasmas hiperimunes usados foram obtidos de 4 mães sensibilizadas, ao antígeno Rh₀(D), por gestações com fetos Rh positivos, após 10-15 dias do parto ou aborto e de 1 homem portador de anti-D natural, através da plasmafêrese. Os soros desses doadores foram testados nos painéis de triagem e identificação (BASCA) e, posteriormente, titulados, observando-se as fases de albumina TA, albumina 37°C e antiglobulina. Os critérios para a doação do plasma foram os mesmos adotados para as demais doações. Logo após a liberação sorológica de rotina, os plasmas foram levados ao Centro de Hemoterapia e Hematologia do Ceará (FUJISAN), para serem acondicionados individualmente no fluxo laminar, em pequenos frascos, devidamente esterilizados, lacrados e, posteriormente, estocados a -20°C em "freezer". No momento da aplicação, foram descongelados em banho-maria, a 37°C, pelo mais breve intervalo de tempo possível.

Foram incluídas no presente estudo 17 puérperas Rh negativo, primíparas, ou múltíparas, acompanhadas no pré-natal ou não, admitidas na MEAC, na época do parto ou aborto, no período de 15 de janeiro a 15 de fevereiro de 1986. Essas mães, que tomaram parte no programa, por serem Rh negativo D^u negativo, tiveram uma criança Rh positivo ou aborto. Não havia evidência de imunização Rh quando o soro materno e o sangue do cordão umbilical (ou venoso em alguns casos) do recém-nascido foram examinados pelo teste de Coombs indireto (TCI) e direto (TCD), respectivamente, não se levando em consideração a proteção ABO entre mãe e filho que, eventualmente, existisse.

As amostras de sangue materno foram colhidas após o parto ou aborto, com e sem anticoagulante (oxalato de cálcio), e enviadas ao setor de imuno-hematologia do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), para, juntamente com o sangue do recém-nascido, ser feito o estudo imuno-hematológico de rotina. Para a puérpera, este estudo consta da tipagem ABO, Rh, pesquisa da variante D^u, triagem de anticorpos irregulares e posterior identificação, usando-se os respectivos reagentes do painel BASCA, observando-se as fases em salina, albumina na temp. ambiente (TA), albumina 37°C e antiglobulina. Para o recém-nascido, foi realizado a tipagem ABO, Rh,

pesquisa da variante D^u e teste de Coombs direto (TCD), usando-se, sempre que possível, o sangue de cordão colhido com oxalato de cálcio, após ser lavado 6 vezes com salina a 0,9%. Para os casos identificados após o parto, utilizamos o sangue venoso, lavado 3 vezes com salina fisiológica.

A hemorragia feto-materna foi detectada pelo método de Kleihauer e Betke (27), usando sangue materno oxalatado. Foram feitos esfregaços bastante delgados em lâminas limpas, corados imediatamente, e quando isso não era possível, os esfregaços eram fixados em etanol a 80% por 5 minutos, lavados em água corrente e guardado em geladeira a 4°C por, no máximo, 2 dias. Esse teste foi feito antes e após 48h a aplicação de cada dose de plasma hiperimune, para se verificar a presença e posterior desaparecimento das hemácias fetais da circulação materna, e correlacionar esses resultados com o TCI, a fim de se observar se havia concordância entre a ausência de hemácias fetais e o excesso de anticorpo anti-D passivo, livre, no soro materno. Sendo o TCI negativo seria aplicada nova dose de plasma.

Para que seja comprovada ou não a proteção da isoimunização Rh, será realizado o acompanhamento imuno-hematológico, através do TCI, 6 semanas, 3 meses e 6 meses, após o parto ou aborto, e se possível, em gestações posteriores, com fetos Rh positivo.

Pelas características inerentes à metodologia do uso do plasma hiperimune, envolvendo testes imunológicos em períodos superiores ao compreendido neste trabalho, e pelo tamanho reduzido da amostra aqui estudada (17 puérperas), uma análise estatística acurada fica comprometida (42). Deste modo optou-se por uma abordagem puramente descritiva para esses resultados iniciais.

III RESULTADOS

PLASMA HIPERIMUNE

Em dezessete puérperas, foram aplicados os plasmas hiperimunes, cujo número do lote, a dose (ml), a via de administração e o título do anticorpo anti-D estão demonstrados na tabela I. A dose (ml) individual foi bastante variada, não sendo tão pronunciada com relação aos títulos dos plasmas, cujo número de cada lote pertence a um doador diferente.

TABELA I

Dosagem e título de cada lote de plasma anti-D obtido de homens e mulheres Rh negativo sensibilizados e o N° de puérperas receptoras de cada lote.

N° do lote	N° de puérperas(receptoras)	Quant. p/Dose (ml)	Via de adm.	Título do anti - D		
				Alb.TA	Alb.37°C	antiglobulina
01	04	60,0	E V	—	1:8	1:64
02	01	2,0	IM	1:16	1:32	1:8.000
02	01	2,5	IM	1:16	1:32	1:8.000
03	01	4,0	IM	1:8	1:64	1:8.000
03	01	3,5	IM	1:8	1:64	1:8.000
03	01	3,0	E V	1:8	1:64	1:8.000
04	03	5,0	IM	1:32	1:64	1:8.000
05	03	2,0	IM	1:64	1:256	1:16.000
05	01	1,0	IM	1:64	1:256	1:16.000
05	01	4,0	IM	1:64	1:256	1:16.000
TOTAL	17	—	—	—	—	—



As doses administradas estão distribuídas em razão do número de horas após o parto ou aborto, para cada puérpera, como mostra a tabela II. Das 17 pacientes, 16 (94,1%) tomaram a primeira dose até 72h após o parto ou aborto (figura 1). Dentre essas, 7 mulheres (41,1%) receberam duas doses de plasma, sendo que, em 5 delas, a 2ª dose foi dada em prazo superior.

Foram aplicadas 24 doses nas 17 puérperas estudadas, não sendo observado nenhum efeito clínico adverso aparente imediato, demonstrando assim uma excepcional tolerância à profilaxia dada.

TABELA II

Relação do Nº de doses e o Nº de horas após o parto ou aborto para a aplicação das doses de plasma (ml).

Paciente Nº	Nº de doses	Lote	Nº de horas após o parto ou aborto que foi aplicada cada dose de plasma (ml)			
			até 24 h	24-48 h	48-72 h	+ 72 h
1	02	01		20,0		40,0
2	02	01		40,0		20,0
3	02	01		20,0		40,0
4	02	01			20,0	40,0
5	02	02		1,0		1,0
6	02	02	1,0		1,5	
7	01	03				4,0
8	02	03	2,5		1,0	
9	01	03		3,0		
10	01	04		5,0		
11	01	04		5,0		
12	01	04	5,0			
13	01	05	2,0			
14	01	05	1,0			
15	01	05			2,0	
16	01	05		2,0		
17	01	05		4,0		

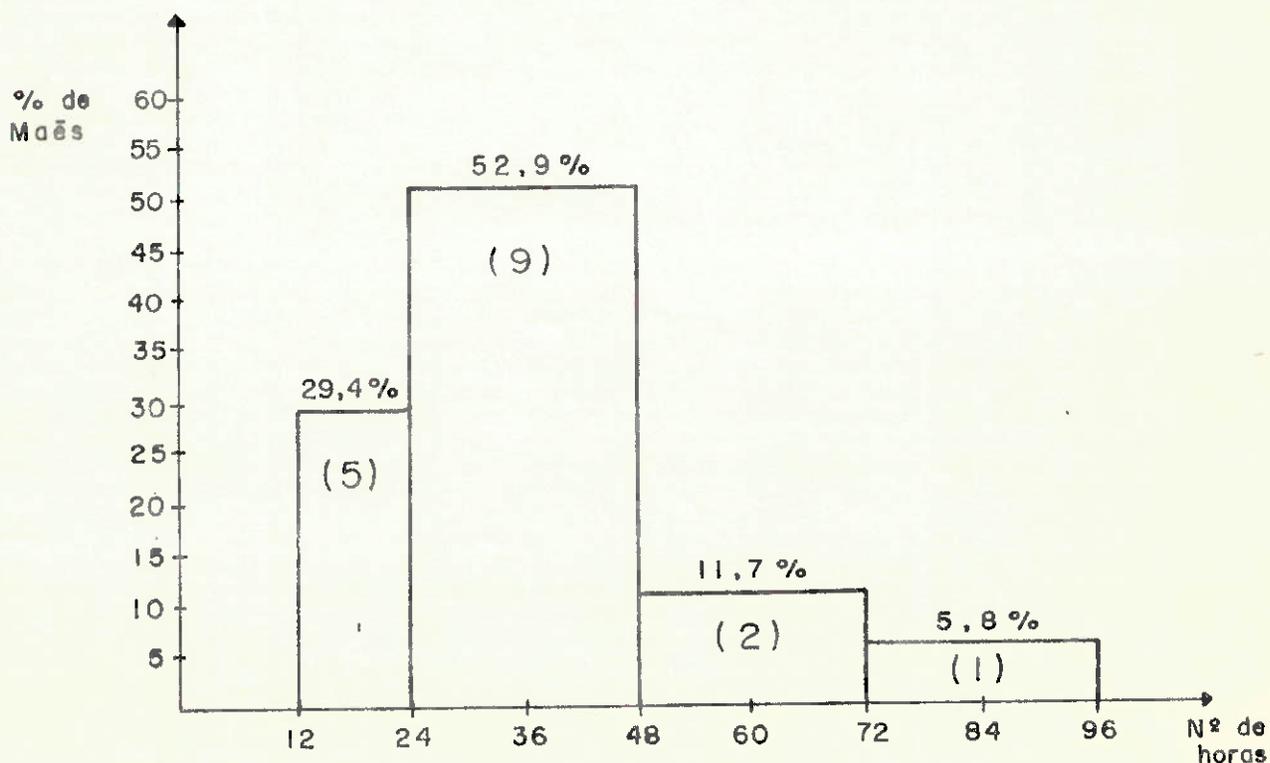


Figura 1 - Percentagem de mães que receberam a 1ª dose de plasma em razão do número de horas após o parto ou aborto.

CARACTERIZAÇÃO DOS ANTICORPOS

Os anticorpos anti-D aplicados, passivamente, foram detectados pelo TCI na fase de antiglobulina, no soro materno, após 48h da aplicação de cada dose de plasma hiperimune. Os resultados obtidos estão demonstrados na tabela III e ilustrados na figura 2.

Em 3 pacientes, não foi possível atingir cifras de anticorpos anti-D passivos, suficientes para que se pudesse ter o TCI positivo.

Doze pacientes (70,5%) tiveram o TCI positivo, sendo que, em 9 casos, a positividade foi alcançada 48h após a 1ª dose e, nos demais casos, após o mesmo período da 2ª dose de plasma hiperimune injetado.



Em 2 casos (n^{os} 6 e 7), não foi possível fazer esse teste, porque as pacientes se ausentaram da maternidade antes da conclusão dos exames.

TABELA III

Pesquisa dos anticorpos anti-D passivos, pelo TCI 48 h após cada dose de plasma hiperimune administrada.

Pacientes N ^{os}	T C I	NEGATIVO		POSITIVO	
		1 ^a Dose	2 ^a Dose	1 ^a Dose	2 ^a Dose
1		X	X		
2		X	X		
3		X			X
4		X	X		
5		X			X
6	*	X	?		?
7	*	X	?		?
8		X			X
9				X	
10				X	
11				X	
12				X	
13				X	
14				X	
15				X	
16				X	
17				X	

*As pacientes de N^{os} 6 e 7 se ausentaram da maternidade antes de se fazer o TCI após o plasma injetado.

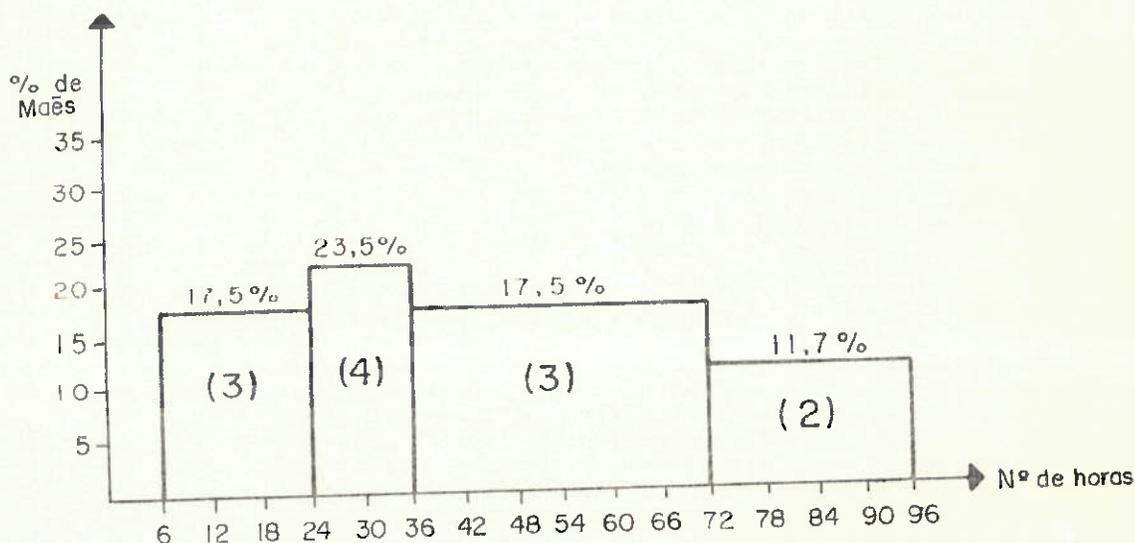


Figura 2 - Percentagem de mães que tiveram o TCI positivo, em função do número de horas da aplicação do plasma, após o parto ou aborto.

RELAÇÃO ENTRE COMPATIBILIDADE ABO FETO-MATERNA, TIPO DE PARTO E TCI POSITIVO APÓS A APLICAÇÃO DO PLASMA HIPERIMUNE.

De dezessete puérperas tratadas, 13 (76,4%) tinham compatibilidade ABO com o feto. Dessas, 9 (52,9%) tiveram o parto normal, sendo que em um desses casos, houve descolamento manual da placenta (paciente nº 11) e em 4 casos (23,5%) houve partos cesarianos. Em 2 casos, (11,7%), as pacientes de nºs 4 e 10 tiveram filhos ABO incompatíveis, ambos de parto normal e, em 2 casos, não foi possível fazer essa tipagem (casos nºs 3 e 7), por se tratar de um aborto e um natimorto com 9 meses, respectivamente. Esses dados estão demonstrados na tabela IV.

Conforme podemos observar, ainda, na tabela IV, 3 pacientes (nºs 1, 2 e 4) tiveram o TCI negativo e 12 (70,5%) obtiveram positividade no teste, sendo que a 10 pacientes, nºs 8 a 17, (58,3%) foram dados o plasma até 72h após o parto e, em 2 casos os nº 3 e 5 ultrapassaram esse prazo.

TABELA IV

Correlação entre a compatibilidade feto-materna, tipo de parto e TCI positivo, após a aplicação do plasma, no pós-parto ou aborto.

PACIENTES N ^{os}	ABO Compatível		ABO Incompatível		TCI Positivo	
	Tipo de Parto		Tipo de Parto		Até 72h	+72h
	Normal	Cesariano	Normal	Cesariano		
1	X				Negativo	
2		X			Negativo	
3+		X
4			X		Negativo	
5*	X					X
6*	X				?	
7+		?
8*		X			X	
9*	X				X	
10 ^c			X		X	
11*	X				X	
12*		X			X	
13		X			X	
14	X				X	
15	X				X	
16*	X				X	
17*	X				X	
TOTAL	9	4	2		10	2

* Primíparas (52,9%)

+ Tipagem ABO não realizada

Em 2 pacientes n^{os} 6 e 7, não foi possível concluir os exames pelas razões já expostas.

Esses resultados estão ilustrados na figura 2.

DISCUSSÃO

O presente trabalho foi realizado com uma amostragem pequena de mães, justificada pelo recente início do programa, e pelo número de puérperas Rh negativo que chegaram ao nosso setor para estudos imuno-hematológicos. A maior razão para esse número reduzido de mães foi o fato de que, aqui, só chegam as amostras de sangue das pessoas que foram acompanhadas no pré-natal ou quando a própria paciente informava seu fator Rh. Ainda não foi encontrada uma maneira satisfatória para se conseguir fazer a tipagem Rh em todas as mulheres, que derem entrada na MEAC, por ocasião do parto ou aborto.

Em todos os casos de pessoas Rh negativo, foi feita a pesquisa da variante D^u , que seria um tipo de antígeno Rh débil, apenas detectável pelo TCI (40-46). Todas aquelas pessoas, que eram Rh negativo, D^u positivo, foram consideradas Rh positivo, por conseguinte, não participaram do programa (43). A mesma avaliação foi feita para os recém-nascidos.

É estimado que nessa instituição são atendidos, em média, 1.200 casos/mês entre parto e aborto (Oliveira, Francisco Chagas, comunicação pessoal). Baseado nos cálculos de Schneider e Preisler (41), dentre essas mães, 180 seriam Rh negativo e, que 61% dessas, teriam bebês Rh positivo. Logo, deduzimos que, cerca de 110 mães estariam mensalmente sob o risco de isoimunização Rh, necessitando, portanto, de profilaxia, que corresponde aproximadamente a 9% do total de partos.

Em nosso setor, no primeiro mês de iniciado o programa, foram atendidas uma média de 20 dessas mães. Donde se deduz que, cerca de 90 mães passam, mensalmente, pela maternidade, despercebidas quanto ao fator Rh, conseqüentemente, sendo fortes candidatas à aloimunização Rh. Esses dados justificam a preocupação e o entusiasmo para a implantação do programa em toda sua plenitude, a fim de atendermos ao maior número das puérperas necessitadas de profilaxia.

Embora sabendo-se que o uso de plasma hiperimune seja um retrocesso na profilaxia da DHRN, o nosso atual sistema de proteção social aos indigentes e previdenciários não tem apresentado



condições possíveis para se conseguir um número suficiente de imunoglobulina padrão, que seja capaz de suprir nossas necessidades. Um dos fatores de restrição do produto é o seu alto custo inacessível para a maioria das mães que se dirigem à MEAC.

Apesar de estarmos de posse apenas de resultados parciais, podemos sentir o valor do uso do plasma anti-D, para tentarmos suprir essas necessidades, na MEAC. Em 3 pacientes (nºs 1,2,4), que tiveram o TCI negativo, é esperado a isoimunização Rh, nos 2 primeiros casos, pois receberam doses de plasmas de baixo título (10-14-26-32), são multíparas (32-47) e apresentaram compatibilidade ABO com o feto (34). No caso nº 4, embora tendo recebido doses do mesmo plasma, a paciente terá uma probabilidade muito menor, de sensibilização devido à incompatibilidade ABO feto-materna existente (32-33-34). Vide tabela V.

TABELA V

Percentagem de mulheres Rh negativo sensibilizadas ao antígeno Rho(o)

Autores	sensibilização	
	ABO Compatível %	ABO Incompatível %
Baumgarten (4)	5	0,8
Woodrow (47)	8,5	1,0
Rote (40)	7 — 8	1,5 — 3
Gorman (23)	12	—

Doze pacientes tiveram o TCI positivo, após a aplicação do plasma, servindo como controle da eficácia da dose aplicada. Se semelhante procedimento teve início no Hospital dos Servidores do Estado (HSE), no Rio de Janeiro, em 1966, com o uso do plasma hiperimune. Logo depois, em 1967, conseguiram obter a fração IgG desses plasmas, não necessitando mais daquele controle. Nesse estudo foi obtido 100% de proteção para todos os casos tratados até a data de publicação do trabalho (1).

Admite-se que essa mesma garantia possa ser esperada para aqueles casos (nºs 8 a 17), 58,8%, cujas doses foram aplicadas dentro

de 72h após o parto ou aborto, considerando, ainda, que em um dos casos (nº 10) exista associação da proteção ABO (4-34-47). Para os outros 2 casos (nºs 3 e 5), essa garantia já deixa de ser tão fortemente acreditada, devido à positividade do teste ter sido conseguida após esse prazo (72h). Um êxito, para todos os casos tratados foi conseguido por Baumgarten, quando o anticorpo anti-D foi introduzido 4-5 dias depois do antígeno (4). Julgamos que seja necessário um comentário para os casos de nºs 6 e 7, onde não foi possível se concluir os exames (TCI). No caso de nº 6, é uma paciente que recebeu as doses de plasma (T = 1:8.000), dentro de 72h do parto, sendo este normal. A paciente se encontra na mesma situação onde o TCI foi positivo (casos nºs 8 a 17), portanto é esperada sua proteção. A paciente nº 7, usando o mesmo plasma que a paciente anterior, teve um parto fórcepes aos 9 meses, com filho natimorto, cuja proteção esperada é semelhante aos casos de nºs 3 e 5, pelo atraso na aplicação do plasma no pós-parto (>72h).

Fazendo-se uma análise desses resultados parciais, esperamos ter conseguido uma proteção em 15 puérperas (88,2%), contando com a associação do plasma hiperimune e a proteção ABO, enquanto que, na literatura, a proteção alcançada chega a ser cerca de 98%, usando-se a profilaxia padrão (6-7-9-17-18-19-38-46).

Para a confirmação desses dados, faremos um acompanhamento imunológico pelo TCI, no período de 6 semanas, 3 meses e 6 meses após a aplicação dos plasmas, e, se possível, em gestações subsequentes com fetos Rh positivo (43).

As falhas que, teoricamente, tenham ocorrido, são pouco prováveis que tenham sido por grandes transfusões feto-materna na hora ou próximo ao parto. Zipurski (48) e Bowman (6) declaram que apenas 0,2-0,6% das puérperas têm uma macrotransfusão, que seria a causa das falhas na profilaxia. É mais provável que as falhas sejam relacionadas com o baixo título do plasma, usado ou pelo atraso na aplicação dos mesmos no pós-parto ou aborto (14-41).

No decorrer da execução do programa, foi crescente o número de dúvidas, porque os dados da literatura eram, muitas vezes, pouco claros ou controversos, não proporcionando respostas satisfatórias. Daí, a necessidade de prosseguirmos o trabalho, fazendo variar os títulos, as doses e a via de administração dos plasmas, a fim de descobrirmos:

1º-A via de administração, IM ou EV, na qual a eficácia do plasma

seria melhor alcançada (1-24).

2º - Se o título de anti-D, no plasma, deve ser, necessariamente, tão alto quanto muitos autores preconizam (1-24-41), enquanto outros discordam, em publicações internacionais, que os plasmas com baixos títulos de anti-D (10-32-44), são causas raras nas falhas, que ocorrem na prevenção da DHRN.

Para um melhor posicionamento, realizaremos nossa própria experiência, a fim de descobrirmos qual o menor título e sua dosagem (ml) que seria efetivo na prevenção da isoimunização Rh, uma vez que, nem sempre, é possível obter-se plasmas com altos títulos de anti-D.

Quanto aos riscos inerentes a esse tipo de tratamento profilático, poderiam existir 3:

1º - A transmissão de hepatite por soro homólogo (4-41), apesar de rigorosa seleção dos doadores e, também, pela pesquisa do antígeno australiano.

2º - Bastante questionado, atualmente, seria o risco do aumento da sensibilização das mães, que fizessem uso de plasma de baixos títulos de anti-D, por aumento da estimulação antigênica (14-38).

3º - Algumas reações adversas citadas por alguns autores, como: urticária, choque anafilático, etc (3-12). Tais fatos não foram vistos por nós, na MEAC, até o presente momento.

É feito de rotina, em alguns serviços, a profilaxia da isoimunização Rh, durante a gestação (6-7-8-25-36-46). Esse procedimento ainda não será adotado, no momento, por nós, visto que nosso maior desafio é a profilaxia no pós-parto ou aborto, onde sabemos existir as maiores chances de sensibilização (23-43-10-48). Temos dado ênfase na profilaxia após o aborto, por ser esse um achado comum e freqüente, entre as mulheres jovens. Desde o 38º dia de gestação que os antígenos Rh estão presentes nas hemácias fetais, sendo, conseqüentemente capazes de induzir a uma sensibilização(5).

Um dos mais questionáveis aspectos da patogênese da isoimunização Rh é a significância da transfusão feto-materna (26-32-43). A profilaxia feita com a Ig padrão (250-300µg) é capaz de proteger aquelas pacientes que tiveram uma transfusão feto-materna de até 30 ml sangue fetal Rh positivo, chegando a falha com essa dosagem ser de 0,1%. Em 98% das puérperas, essa hemorragia transplacentária é de apenas 1,5 ml de hemácias fetais (11) e em apenas 0,2-0,6% das puérperas, existe uma macrotransfusão maior de 30ml de

de sangue fetal (6-48).

Nossa intenção foi, exatamente, fazer uma quantificação da hemorragia feto-materna, realizando o teste de Kleihauer e Betke (27), em todas as puérperas em risco, além de se observar a presença e o posterior desaparecimento das hemácias fetais, antes e após a aplicação do plasma anti-D, respectivamente. Infelizmente, não tivemos condições de liberar esses dados no momento, por falhas técnicas.

Sendo assim, o TCI realizado 48h após a aplicação de cada dose de plasma, serviu de base para se prever a proteção, ou não, da aloimunização dessas mães ao fator Rh₀(D). Esse mesmo tipo de controle foi feito no HSE, quando fizeram o uso do plasma hiperimune, obtendo uma proteção de 100% para os casos atendidos (1).

V - CONCLUSÃO

O uso do plasma hiperimune com altos títulos de anti-D mostrou uma promissora solução para a profilaxia da doença hemolítica do recém-nascido (DHRN), devido à isoimunização Rh, visto que o número de imunoglobulina G padrão, existente na MEAC, é insuficiente para suprir suas necessidades.

Foram aplicadas 24 doses de plasma em 17 puérperas, Rh negativo, sem se observar nenhuma reação adversa aparente imediata, mostrando-se, até o momento, uma excepcional tolerância.

O controle da eficácia da dose injetada, foi avaliado pelo teste de Coombs indireto. Esperamos uma proteção de 88,2% das mães tratadas.

Estamos cientes de que esse tipo de tratamento profilático será uma medida de saúde pública indispensável para nosso meio, a fim de se ter um melhor controle da DHRN.

VI - SUMMARY

Because of the difficulties of acquirement of the immunoglobulin G anti-D standart (IgG anti-D), use, world-widely, in the prophylaxis of Rh haemolytic disease of the newborn (DHRN), most of the Rh negative women, attended in Maternidade Escola Assis Cha_{teaubriand} (MEAC), run a risk of Rh isoimmunization, for they do not have this prevention.

In order to resolve this plight, a prophylactic program was initiated, using high-tites anti-D plasma, from sensitized persons, instead of the IgG-anti-D. 24 doses were injected into Rh negative, D^u negative, mothers, not sensitized, that delivered Rh positive babies or aborted, without anu apparent adverse reaction.

For the availability of the efficiency of the injected plasma dose, it took place the indirect antiglobulin reaction (TCI), in maternal serum, 48h after the injection of each dose. From the treated patients, 12 ones obtained positivity in TCI, 2 ones absented themselves from the maternity, before of the conclusion of the exams, and 3 ones presented negative TCI.

Although it is a partical result, we hope we have reached the Rh isoimmunization in 15 mothers (88,2%), added to ABO incompatibility in 2 cases.

VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BANDEIRA de Mello, M.G., Prevenção da doença hemolítica perinatal (DHIPN) ao fator Rh₀(D), Femina, 140-49, 1984.
- 2 - BAUMGARTEN, K., Diagnóstico pré-natal da gravidade da doença hemolítica. Conferência realizada em 06/04/70 no Rio de Janeiro.
- 3 - BAUMGARTEN, K., Profilaxia, mediante uso de IgG-anti-D, da doença hemolítica por imunização Rh. Conferência realizada em 06/04/70 na Sociedade de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro-RJ.
- 4 - BAUMGARTEN, K., Eritroblastoses Fetal por incompatibilidade Rh. Conferência pronunciada na aula magna do Centro de Assistência Médica Integral "Rivadãvia-Peralta Ramos", em 8 de abril, 1970.
- 5 - BERGSTROM, H., NILSSON, L.A., NILSSON L., et al. Demonstration of Rh antigens in a 38 day-old fetus, Am. J. Obstret. Gynec. 99: 130, 1967.
- 6 - BOWMAN, J.M., Supression of Rh isoimmunization - a review, Obstet. and Gynecol., 52: 385-93, 1978.
- 7 - BOWMAN, J.M. and Pollack, J.M., Antenatal Prophylaxis for Rh isoimmunization 28-weeks-gestation service program., Can. Med. Assoc. J., 118: 627-32, 1978.
- 8 - BUCHANAN, D.I., BELL, R.E., BEC, R.P. and TAYLOR, W.C., Use of diferent doses of anti-Rh IgG in the prevention of Rh isoimmunization, the Lancet, 9: 288-90, 1969.
- 9 - CHOWN, B. et al., Prevention of Primary Rh immunization: First report of the Western Canadian Trial, Can. Med. Assoc. J., 100: 1021-24, 1969.

- 10 - CLARKE, C.A. DONOHOE, W.T.A., MCCONNELL, R.B., WOODROW, J.C., Further experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease., Brit. Med. J., 979-84, 1963.
- 11 - CLARKE, C.A., Prevention of Rh-haemolytic disease, Brit.Med.J., 4: 7-12, 1967.
- 12 - CLARKE, C.A., Prevention of Rhesus isoimmunization. Seminars in Hematology, 6: 201-24, 1969
- 13 - COHEN, F., ZUELZER, W.W., The transplacental passage of maternal erythrocytes in the fetus, Am. J. Obstetr. Gynecol., 93: 566-69, 1965.
- 14 - CONTRERAS, M., MOLLINSON, P.L., Rh immunization facilitated by passively-administred anti-Rh?, Br. J. Haematol, 53:153-9, 1983.
- 15 - DARKE, C., SARGEANT, C., DYER, P.A., HLA-DR antigens and properdin factor B allotypen in responders and non-responders the Rhesus - D antigen, Tissue antigens, 21: 333-35, 1983.
- 16 - FINN, R., CLARKE, C.A., DONOHOE, W.T.A. and McCONNELL R.B., Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease, Brit. Med. J., 1: 1486-90, 1961.
- 17 - FREDA, V.J. and GORMAN, J.G., Thrird combined annual report of the Columbia - Presbyterian Medical Center, New York, N.Y. p, 84, 1961.
- 18 - FREDA, V.J., GORMAN, J.G. and POLLACK, W., "Successful prevention of sensibilization to Rh with an experimental anti-Rh gamma 2 globulin preparation, Fed. Proc., 22: 374, 1963.
- 19 - FREDA, V.J. GORMAN, J.G. and POLLACK, W., The use of Rh-Immuno-globulin* in the prevention of Rh disease, Bulletim of the Sloane, hospital for women, vol XIII, 93-99, 1967.

- 20 - GENETET, B., MAN NONI, P., La Transfusion, Flammarion médecine-
Sciences - 560, 1978.
- 21 - GOLD, W.R.Jr., QUEENAN, J.T., WOODY, J. and SACHER, R.A., Oral
desensitization in Rh disease, Am. J. Obstetr. Gynecol.,
146: 980-1, 1983.
- 22 - GORMAN, J.G., FREDA, V.J., POLLACK, W., Intramuscular injec-
tions of a new experimental gamma globulin preparation contain-
ing high levels of anti-Rh antibody as a means of preventing
sensitization to Rh, International Society of Hematology:
Proceedings of the IX Congress, 2: 545-49, 1962.
- 23 - GORMAN, J.G., Rh immunoglobulin in prevention of hemolytic
disease of newborn child, J. of Med., 42-9, 1983.
- 24 - HAMILTON, E.G., High-titer anti-D plasma for the prevention
of Rh isoimmunization, Am.J. Obstet. and Gynecol., 36: 331-40,
1970.
- 25 - HANSLEIGH, P.A., Preventing rhesus isoimmunization. Antepartum
Rh immune globulin prophylaxis versus a sensitive test for
risk identificatic., Am. J. Obstetr. Gynecol., 146: 749-55,
1983.
- 26 - HUGLES-JONES, N.C. and MOLLISON, P.L., Failure of a relatively
small dose of passively administered anti-Rh to suppress primary
immunization by a relatively large dose of Rh - positive red
cells, Brit. Med. J. 1: 150-1, 1968.
- 27 - KLEIHAEUER, E., BRAUN, H. and BETKE K., Demonstration of fetal
hemoglobin in erythrocytes of a blood smear, Klin, Wchnschr
35: 637, 1957, (Ger).
- 28 - LANDSTEINER, K., WIENER, A.S., "An agglutinable by immune sera
for rhesus blood. Proc. Soc. Exp. Biol. 43: 223, 1940.
- 29 - LEVINE, P. and STETSON, R.E., Unusual case of intra groups
agglutination, J. Am. Med. Assn. 113: 126-27, 1939.